

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE CIRRHOSE PIGMENTAIRE CHEZ DEUX JUMEAUX

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 Juin 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gérard NONNEZ

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Mai 1936, à AULNAY-SOUS-BOIS (Seine-et-Oise)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

« A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE CIRRHOSE
PIGMENTAIRE CHEZ DEUX JUMEAUX »



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961 — N° 132

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE CIRRHOSE PIGMENTAIRE CHEZ DEUX JUMENTS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 Juin 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gérard NONNEZ

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Mai 1936, à AULNAY-SOUS-BOIS (Seine-et-Oise)



LYON

Imprimerie BOSCH Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1961

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Assesseur	M. M. LEVRAT.
Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.	

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN.	Botanique et cryptogamie	MM. NETIEN.
Clinique urologique	CIBERT	Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth).	Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Pharmacie et Pharmacologie	DREVON.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.	Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBRON.	Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.	Clinique oto-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN.
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT.	Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Clinique de pneumo-phtisiologie	BRUN.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.	Clinique traumatologique des membres	CREYSSEL Jean.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.	Cancérologie	DARGENT.
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile	GUILLEMINET.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.	Anatomie	LATARJET.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Médecine du travail	BOURRET.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique stomatologique	DUCLOS.	Histologie	KEHL.
Clinique médicale et hygiène du premier âge	BERNHEIM.	Radiologie	PAPILLON.
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.	Clinique des maladies infectieuses	JEUNE.
		Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
		Bactériologie	MONNET.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Technologie pharmaceutique	DORCHE.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.	Physiologie	MM. CIER J.-François.
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CHATONNET.
Bactériologie	BERTOYE.	Pharmacie et pharmacologie	CIER André.
		Chimie organique et toxicologie	PERROT Louis.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	MM. FEROLDI.	Histologie	MM. DUMONT L.-P.
Chimie biologique et médicale	CREYSSEL Roger.	Parasitologie	GARIN J.-Paul.
Anatomie	DUROUX Emile.	Physique	MORET Robert.
Thérapeutique	BRETTE René.	Botanique et cryptogamie	ODDOUX Lucien
Hygiène	THIVOLLET J.		

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	MM. LEQUIRE.	Stomatologie	MM. FREIDEL Ch.
Obstétrique	MATHIEU J.	Médecine générale	PLAUCHU M.
Orthopédie	MARION Joseph.	Médecine générale	TRAAGER Jules.
Prothésique médicale	PONT Maurice.	Pathologie médicale	DEVIC Michel.
Pathologie médicale	VIGNON G.	Médecine légale	COLIN Marcel.
Pathologie médicale	REVOL Louis.	Neurologie	GUYOTAT Jean.
Pathologie chirurgicale	IAUBERT	Obstétrique	DUMONT M.
	de BEAUJEU	Urologie	DURAND L.-N.
Pathologie chirurgicale	GUILLEMEN G.	Chirurgie générale	de MOURGUES G.
Obstétrique	BURTHIAULT R.	Médecine générale	DESPIERRES Ch.
Pédiatrie, Puériculture	FRANÇOIS René.	Chirurgie générale	FRANCILLON J.
Médecine générale	GUINET Paul.	Médecine du travail	TOLOT François.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT Jean.	Chirurgie générale	SAUBIER E.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Dermatologie	COLOMB Daniel.
Chirurgie générale	MICHAUD Pierre.	Neurologie, Psychiatrie	SCHOTT B.
O.R.L.	GIGNOUX M.	Ophtalmologie	BONAMOUR G.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. VACHON ; Assesseurs : MM. BRETTE

TRAAGER et TOLOT

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME

Je dédie cette thèse, en gage de
mon amour et de ma tendresse.

Mon bonheur en ce jour ne peut
avoir d'égal que le sien.

A MA FILLE

Avec toute ma tendresse.

A MON PERE

Je le remercie de m'avoir toujours encouragé dans la voie que j'ai suivie.

Ma joie d'avoir réussi est un peu la sienne. Je l'assure de mon affectueuse reconnaissance.

A MA MERE

En remerciement de tous les sacrifices qu'elle s'est imposé pour moi.

Toute ma filiale affection.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MON BEAU-FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VACHON

Professeur de pathologie médicale

Avec notre respectueuse gratitude
pour le grand honneur qu'il nous fait
en acceptant de présider notre jury
de thèse.

Nous lui exprimons notre profonde
reconnaissance pour l'accueil bien-
veillant qu'il nous a toujours réservé
et les conseils éclairés qu'il nous a
prodigués tout au long de ce travail.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ R. BRETTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. TOLOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. TRAEGER

Ils ont bien voulu juger notre travail. Ils nous ont toujours prodigué le meilleur enseignement.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A TOUS NOS CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A NOS CAMARADES
DES ECOLES MILITAIRES PREPARATOIRES

INTRODUCTION

RAPPEL CLINIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

I - Introduction

La cirrhose pigmentaire a fait l'objet de nombreuses recherches.

C'est maintenant une affection mieux connue, au point que l'association de ses trois symptômes fondamentaux (cirrhose, mélanodermie et diabète) évoque immédiatement au praticien la possibilité de son existence.

La généralisation de la ponction-biopsie a par ailleurs montré la relative fréquence des formes incomplètes ou frustes dont elle permet cependant d'affirmer le diagnostic. Pourtant si le tableau clinique de cette affection est actuellement bien codifié, bien net dans la pluralité de ses symptômes, une chose reste encore mystérieuse : sa pathogénie.

Bien que nous ne puissions établir de façon certaine l'origine de cette maladie, nous croyons apporter dans cette thèse des éléments de valeur en faveur de son origine génétique.

II - Historique

Depuis longtemps, il faut le noter, les auteurs avaient remarqué l'existence de formes familiales de la maladie : dès 1922, Frisch publiait l'observation de trois frères atteints de cirrhose bronzée, dont l'un avec diabète.

Les observations d'hémochromatose familiale frappant plusieurs membres d'une même fratrie se multi-

plèrent dès lors ; la maladie, disait R. Boulin, « frappe exclusivement la fratrie, semblant respecter les ascendants et les descendants » ; chez ceux-là, cependant, des symptômes isolés assez fréquents troublaient le clinicien (diabète, hépatomégalie, mélanodermie), lui évoquant la possibilité de formes frustes.

Ces faits aiguillèrent les auteurs vers une conception héréditaire de la maladie bientôt soulignée par R. Boulin et J. Bamberger, R. Debré et ses collaborateurs, puis, plus récemment, analysée et démontrée par M. Lamy et J. Frézal.

Ce caractère familial de l'affection est d'ailleurs puissamment illustré par l'existence de cas jumaux. Cette évolution progressive des idées a permis l'élaboration d'une pathogénie extrêmement séduisante de la maladie.

Mais pour plus de clarté, il semble logique de faire maintenant un rappel clinique et physiopathologique de la cirrhose pigmentaire.

III - Rappel clinique

Le tableau clinique de la cirrhose pigmentaire * est variable. Il peut être fruste, ne rassemblant que deux ou trois symptômes, il peut être aussi très riche. Le décrire en détails nous mènerait trop loin, ce n'est pas le but de notre exposé.

Aussi nous contenterons-nous d'être complet et concis à la fois dans sa description.

Son début est généralement insidieux, progressif, se produisant essentiellement chez l'homme, vers l'âge de 40 à 50 ans ; le malade, asthénique, voit certaines parties de son corps (visage, mains) prendre une teinte pigmentée grisâtre, en même temps qu'apparaissent des douleurs de l'hypochondre droit, sans horaire ni périodicité ; à ce sta-

* Nous ne considérerons que le cas de la cirrhose pigmentaire maladie primitive. Nous laisserons de côté la cirrhose pigmentaire secondaire (polytransfusés, états hémolytiques, etc.).

de, l'examen peut déjà révéler un gros foie. Peu à peu, la maladie s'achemine vers la période d'état, où l'on voit s'additionner les symptômes :

1. — D'abord des signes hépatiques de *cirrhose atténuée* (hépatomégalie pratiquement constante, dure, lisse, non douloureuse ; insuffisance hépatique : dyspepsie flatulente, digestions pénibles, alternances diarrhée-constipation ; subictère conjonctival, et parfois légères hémorragies, les tests hépatiques restant toutefois peu perturbés).

2. — Puis une *mélanodermie* diffuse, ardoisée, gris sale, à reflets métalliques, prédominant sur le dos des mains.

3. — Ensuite un *diabète*, inconstant (40 % des cas), souvent tardif, moyennement grave, non acidotique, parfois bien toléré mais dans certains cas rebelle à l'insuline (la gravité de ce diabète est d'ailleurs encore controversée).

4. — Enfin des signes variés, qui témoignent de l'atteinte généralisée de l'organisme : signes endocriniens (hypopilosité, atrophie testiculaire bilatérale, gynécomastie, avec diminution nette des 17 cétostéroïdes ; parfois hypothyroïdie ou insuffisance surrénale) ; signes cardiaques, présents dans 10 % des cas, témoins d'une insuffisance cardiaque progressive (dyspnée, œdèmes périphériques, gros cœur, avec une auscultation purement négative) : il existe d'ailleurs des formes cardiaques pures.

L'évolution est fatale, mais lente. La mélanodermie, premier symptôme dans l'ordre chronologique, permet d'espérer une survie de 15 ans, l'hépatomégalie 10 ans et le diabète, tardif, trois ou quatre ans.

La mort survient le plus souvent par cachexie et dans certains cas une complication peut hâter la fin (complication diabétique, hématomèse, tuberculose pulmonaire...) ; un adéno-cancer peut aussi se greffer sur la maladie. Ce tableau clinique et évolutif, encore qu'assez complet n'est, bien sûr, qu'un schéma. On ne saurait retrouver tous ces symptômes chez le même malade, et en revanche, celui-ci

pourrait en présenter d'autres. Il n'en reste pas moins valable pour montrer que la cirrhose pigmentaire, encore appelée diabète bronzé, est une affection cliniquement bien définie.

IV - Rappel physiopathologique

Que dire maintenant de sa physiopathologie ?

Diverses théories ont été avancées.

1. — *La théorie endocrinienne* semble inacceptable ; malgré la fréquence des troubles endocriniens, aucun argument valable ne peut être invoqué en faveur de l'hypothèse d'une pathogénie endocrinienne du diabète bronzé, au moins dans le sens extrapancréatique qu'il faut attribuer à cette expression (en particulier l'insuffisance sexuelle n'est sûrement pas la cause de la maladie, mais une de ses conséquences, comme l'ont si bien démontré J. Lederer, R. Canivez et A. Prinzio en 1954).

2. — *La théorie pancréatique*, elle, reste très discutable.

Le diabète, nous l'avons dit, est un symptôme incessant et tardif de l'hémochromatose. Sa gravité est controversée et certains auteurs, tel E. Azerad, pensent, contrairement à une opinion assez répandue en France, que ce n'est en général « ni un diabète sévère, ni un diabète particulièrement évolutif, ni un diabète insulino-résistant ; les complications dégénératives y sont rares, sans doute en raison de la faible survie des malades ». L'hypothèse d'une pathogénie pancréatique se heurte donc à de grosses objections.

En revanche, la théorie qui voit dans le diabète l'insuffisance fonctionnelle d'un pancréas progressivement altéré par l'infiltration du pigment ferrugineux est de beaucoup la plus vraisemblable, et celle qui s'accorde le mieux avec les faits cliniques.

3. — *La théorie physiopathologique de la surcharge*

ferrique semble à l'heure actuelle rallier tous les suffrages. Les divers examens pratiqués en cas de cirrhose pigmentaire (ponction biopsie du foie, biopsie cutanée...) en même temps que les vérifications post-mortem révèlent une infiltration diffuse de tous les organes par les pigments ferreux. C'est cette infiltration diffuse, massive, gagnant peu à peu l'ensemble de l'organisme, qui est responsable des divers symptômes observés : infiltration cutanée (mélanodermie), infiltration hépatique (sidérose puis sclérose), infiltration pancréatique (ne se traduisant que tardivement par la nécessité qu'il y a d'une destruction suffisamment étendue du parenchyme endocrine) *

Théorie extrêmement valable pour expliquer l'hémochromatose ; appui à cette hypothèse : l'existence d'hémochromatoses transfusionnelles, avec diabète, que ne peuvent expliquer une atteinte endocrinienne ou pancréatique antérieure.

*
* *

Si l'on admet la surcharge ferrique comme étant à l'origine de la maladie, il faut bien maintenant expliquer « la cause » de cette surcharge progressive en pigments ferreux. Cette surcharge, pense-t-on, correspond à une erreur dans le métabolisme du fer. Le fer, apporté par l'alimentation (viande, épinards, pain, pommes de terre), est libéré dans le tube digestif haut sous forme de sel ferreux ionisé, forme assimilable par excellence ; plusieurs facteurs favorisent cette première étape : l'Hcl gastrique, favorisant l'ionisation, et sans doute aussi la pepsine, permettant la libération ; la traversée intestinale se fait dans le duodénum et la partie haute du jejunum, semblant réglée par le degré des besoins en fer de

* Parallèlement, il faut noter l'absence ou le caractère en général modéré des troubles d'insuffisance hépatique de la C. P. jusqu'à une période très avancée.

l'organisme * Mais chez le sujet atteint de cirrhose pigmentaire, l'organisme reste avide de fer malgré sa sursaturation ; il y aurait une absorption trop intense au niveau du duodéno-jejunum, peut-être une tare des cellules intestinales à ce niveau. Tare héréditaire, disent les uns ; erreur congénitale dans le métabolisme du fer, disent les autres d'une façon plus générale.

L'idée est là : l'hémochromatose est-elle une maladie génétique ? Des faits probants existent-ils qui tendent à montrer l'origine génétique de ce trouble dans le métabolisme du fer ? Il semble que oui. Cette thèse apporte, à l'appui de cette conception, une observation de cirrhose pigmentaire chez deux jumeaux (décrite par M. Vachon à l'Hôtel-Dieu de Lyon), dont nous verrons tout l'intérêt ; dans le même ordre d'idées, cet exposé extrait de la littérature médicale la description de quatre autres cas de cirrhose pigmentaire survenus chez des jumeaux ; enfin, partant de ces cas « jumeaux » extrêmement troublants, nous ébauchons une tentative d'enquête chez les sujets non jumeaux atteints de la maladie, enquête familiale destinée à rechercher si la maladie, patente chez un malade, n'existerait pas à l'état latent chez les autres membres d'une même famille.

A l'appui de ces faits et de travaux du même type réalisés par d'autres auteurs, nous terminons en exposant la conception actuellement la plus valable de la maladie

* Le fer ionisé se combinerait à l'apoferritine présente dans les cellules intestinales formant de la ferritine. Si l'organisme a besoin de fer, la ferritine se décompose et libère vers le sang portal le fer alors capté par la transferrine ou sidérophiline. Le fer est alors soit stocké (ferritine : foie, rate, moelle osseuse), soit utilisé (synthèse de l'hémoglobine : 75 % ; des enzymes et de la myoglobine).

PREMIERE PARTIE

CIRRHOSE PIGMENTAIRE CHEZ DEUX JUMENTS

Hôtel-Dieu, Lyon 1959-1960

I - Observation n° 8.426

Présentée en Juin 1960, in « Archives des Maladies de l'appareil digestif » : observation de deux frères jumeaux atteints tous deux de cirrhose pigmentaire (A. Vachon et collaborateurs).

— Le premier, M. Du... Henri, 52 ans, est adressé dans le service pour diabète bronzé. C'est un chauffeur de poids lourds, éthylique, dont la glycosurie a été révélée par un examen systématique, lequel a fait découvrir une hépatomégalie et remarquer une mélanodermie évidente.

L'examen clinique révèle en effet une pigmentation cutanée ardoisée (présente depuis très longtemps, précise le malade) et une hépatomégalie à trois travers de doigts (foie dur, régulier, sans splénomégalie). Il n'y a ni ascite ni œdème et l'examen cardio-vasculaire est normal. Le sujet n'a jamais présenté d'hémorragies. Il ne semble pas y avoir de troubles de la pilosité, strictement normale, et pas d'impuissance génitale.

Les examens biologiques révèlent une glycosurie à 11 g/24 h, une épreuve d'hyperglycémie provoquée de type paradiabétique avec une flèche maxima à 2,76 et une persistance de l'hyperglycémie à 1,54 à la troisième heure :

(T = 0,99 ; 1/2 = 2,75 ; 2 h = 2,21 ; 3 h = 1,54). Le taux des 17 céstéroïdes urinaires est de 8,4 mg/24 h (rappelons que la normale oscille autour de 13 mg).

Les tests hépatiques ne sont pas anormaux (ML : 1,8 ; Hanger : 0 ; Rouge Congo : 0). Le fer sérique est à 220 γ * donc beaucoup plus élevé que la normale (130 γ en général), le coefficient de saturation de la sidérophiline est à 75 % (N = 40 % $\pm$ 20 %) et la capacité totale de fixation du fer ou I B C de 290 γ .

La ponction biopsie vient confirmer le diagnostic évident d'hémossidérose, révélant une « sclérose annulaire dense inflammatoire, peu de stéatose mais des cellules hépatiques bourrées de pigments ferriques ». La surcharge en pigments ferriques est irrégulièrement répartie, relativement abondante en certains points, restant discrète en d'autres. La réaction de Pearls confirme la sidérose hépatique. Un traitement associant saignées, régime de restriction hydrocarbonée, sevrage en boissons alcoolisées et injections de testostérone est entrepris. Ce traitement a permis le rétablissement de l'état général.

L'hépatomégalie a pratiquement disparu, mais les examens biologiques ont montré peu d'amélioration et même une aggravation, encore qu'il ne faille accorder une trop grosse importance à un seul examen (*en avril* 1960, après 4.500 cc de saignées : fer sérique à 200 γ ; I B C à 250 γ ; coefficient de saturation à 80 %).

En septembre 1960, après 8.150 cc de saignées : fer sérique à 250 γ ; I B C à 285 γ ; C. S. à 87 % ; glycémie à 1,33 ; glycosurie : 0). Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur l'intérêt de ce traitement par les saignées.

— L'enquête familiale apprend que le malade a trois enfants.

1) *Un fils de 28 ans*, Du... Robert, dont le foie paraît de volume normal ; sa glycémie et sa courbe d'hyperglycémie provoquée sont normales ; le fer sérique est à 130 γ ; l'I B C à 215 γ et le coefficient de saturation à 60 % ;

* Tous les chiffres sont exprimés en μ g (γ) pour 100 cc de sérum.

2) *Deux filles* : Du... Jeanine, 22 ans, en bonne santé, sans gros foie, sans pigmentation notable, mais à la pilosité très développée, dont la glycémie est normale, le fer sérique à 170γ , le coefficient de saturation à 54 % et l'I B C à 310 γ ;

Du... Suzanne, chez qui les investigations révèlent : ni foie ni rate hypertrophiés, pas de pigmentation, pilosité normale, glycémie normale, fer sérique à 110γ , I B C à 310 γ et C. S. à 35 %.

— Mais surtout, et c'est cela qui fait l'objet de notre intérêt dans l'étude de l'hémochromatose familiale, ce malade a un *frère jumeau* qui, sur convocation, se présente dans le service pour examen : Du... Marcel.

Ce sujet ressemble traits pour traits à son frère et il y a tout lieu de le considérer comme jumeau univitellin. Cliniquement, il présente une mélanodermie évidente, un gros foie dur débordant le rebord costal de deux travers de doigts (associé à un éthylisme assez net). Biologiquement, il ne présente pas de glycosurie dans l'échantillon d'urines examiné, mais l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est perturbée et assez superposable à celle de son frère : (T = 1,26 ; 1 h : 1,85 ; 2 h = 2,29 ; 3 h = 1,28) ; son taux de fer sérique est à 250γ et le coefficient de saturation à 90 %, (l'I B C étant de 275 γ).

La ponction biopsie n'a pas été pratiquée. Malgré tout, le diagnostic de cirrhose pigmentaire au vu d'un tableau aussi évocateur (gros foie, mélanodermie, état paradiabétique et notion d'une maladie comparable chez son frère) peut être posé sans restriction. L'enquête a pu montrer que le père et la mère sont décédés respectivement à 82 ans (affection prostatique) et à 72 ans (affection coronarienne), sans avoir jamais présenté le moindre symptôme qui puisse faire penser à l'existence d'une hémosidérose : pas de mélanodermie, pas de diabète, pas de signes d'atteinte hépatique.

II - Commentaires

Que dire de cette observation de cirrhose pigmentaire chez deux jumeaux ? Qu'elle est troublante. Une même affection, malgré tout assez rare, existant chez deux jumeaux, il y a déjà là matière à réflexion. Chez les deux frères, nous avons retrouvé un facteur cirrhogène (l'alcoolisme) et un trouble du métabolisme de fer expliquant à la fois la cirrhose et son caractère pigmentaire (les examens biologiques en font foi). Cette même maladie, apparue chez deux jumeaux de façon pratiquement identique, constitue un argument de valeur en faveur de l'origine génétique de la cirrhose pigmentaire. Cette conception séduisante expliquerait alors parfaitement le cas de ces deux sujets par la transmission (par les gènes) d'une déviation du métabolisme ferrique.

C'est effectivement dans ce sens que les recherches sont actuellement dirigées. Divers autres arguments existent d'ailleurs, qui viennent renforcer cette hypothèse.

Ce sont d'abord quatre autres cas de cirrhose pigmentaire chez des jumeaux, décrits par des auteurs divers, à des dates antérieures : cas semblables à celui que nous présentons mais plus anciens. C'est aussi, toujours dans un même ordre de pensées, la tentative d'enquête familiale que nous avons faite parmi les malades non jumeaux atteints de cirrhose pigmentaire, en vue de rechercher d'éventuels sujets atteints de la même maladie parmi leurs ascendants, collatéraux ou descendants ; enquête difficile, nous le verrons, mais d'intérêt certain et d'ailleurs préconisée par des auteurs connus dont nous rappellerons les travaux.

**RAPPEL DES QUATRE CAS DE CIRRHOSE PIGMENTAIRE
DECRIITS DANS LA LITTERATURE MEDICALE
(chez des jumeaux)**

La littérature médicale fait état de quatre observations de cirrhose pigmentaire chez des jumeaux.

Observations rares, nous le voyons, mais de grande valeur par leur rareté même.

Nous les rappelons dans l'ordre chronologique, sans détails inutiles mais de façon aussi complète que possible, respectant les observations originales ou les articles écrits par les différents auteurs.

I - Observation de Laferre, Mavic, Nun et Aubry (Hôpital Maritime de Brest, 1944).

Ces auteurs relatent une observation de cirrhose bronzée apparue au même âge (29 ans) chez deux jumeaux, deux jumeaux ayant vécu constamment séparés depuis leur naissance (sauf pendant leur service militaire de trois ans). Les caractères physiques et les constatations de laboratoire portent à les considérer comme univitellins ; il faut cependant tenir compte du fait qu'ils sont nés à trois jours d'intervalle :

— *Le premier jumeau, T...* Aimé, âgé de 29 ans, né à Ouessant (Fre), le 13-9-1914, soit trois jours après son frère, est sous-maître observateur d'aérostation. Il se présente à l'Hôpital Maritime de Brest envoyé par son médecin pour dyspnée d'effort et volumineuse hépatomégalie.

Un premier examen révèle un sujet robuste, au teint halé ; la peau est un peu grisâtre, glabre, en particulier au

niveau des jambes ; les poils pubiens sont peu développés. On note une légère pigmentation brune des aisselles et de l'ombilic, mais les organes génitaux sont normaux. Les lèvres sont discrètement cyanosées, les conjonctives subictériques. Le sujet n'a jamais eu de fièvre.

Cliniquement, le malade présente peu de signes fonctionnels. L'examen abdominal révèle une hépatomégalie importante (gros foie lisse, indolore à la palpation), une splénomégalie notable (percutable sur 10 cm de hauteur) et une petite ascite, sans signes nets d'insuffisance hépatique, mais avec des signes d'insuffisance thyroïdienne probable et des troubles de la circulation veineuse vraisemblablement en rapport avec l'hypertrophie du foie. L'examen cardiaque est sensiblement normal.

Biologiquement, on note une glycémie à 1,20 g ‰ et une absence de bilirubigénèse directe (comme son frère jumeau). La graphie pulmonaire montre une hypertrophie cardiaque considérable : augmentation de l'ensemble des diamètres, avec conservation de la forme du cœur.

Un tel tableau rassemblant hépatomégalie, splénomégalie et pigmentation brune des muqueuses et téguments permet de poser le diagnostic de cirrhose bronzée. A cette affection s'associe une hypertrophie cardiaque indiscutable ; le malade a d'ailleurs fait une poussée d'hyposystolie lors de son hospitalisation, sans traduction stéthoscopique cependant. Il sort en novembre 1943. Ce sujet est réhospitalisé deux ans après (novembre 1945), sans amélioration de sa sémilogie : foie, rate, ascite sont retrouvés, de même que sa mélanodermie. Les organes génitaux sont moyennement développés et fonctionnellement insuffisants. L'examen cardiaque révèle de nombreuses extrasystoles. La scopie montre un cœur toujours hypertrophié ; l'E C G signale un bas voltage dans les trois dérivations, avec épaississement et crochetage sur les branches montantes du complexe en D 2 et D 3... Ici se termine l'observation de ce premier sujet.

— *Le deuxième jumeau*, T... Michel, est hospitalisé le même jour que son frère pour hypertrophie hépatique. Il est quartier-maître arrimeur d'aéronautique. Il présente un syndrome tout à fait comparable à son frère jumeau. C'est un sujet robuste, à la peau grisâtre, glabre (en particulier au niveau des jambes) aux poils axillaires et pubiens assez peu développés. Le foie, lisse et indolore, déborde de quatre travers de doigt ; la rate est percutable sans plus. L'examen cardiaque est négatif : seule la scopie montre un cœur hypertrophié,

mais les deux frères sont d'anciens rameurs d'aviron. Les testicules sont peu développés. Il s'agit en somme d'une hépatomégalie importante, sans signe de déficience hépatique, sans ascite, avec splénomégalie modérée, associée à une teinte grisâtre uniforme de la peau. On conclut à une cirrhose bronzée avec hypertrophie cardiaque sans troubles fonctionnels.

Il s'agit en résumé de deux jumeaux de 29 ans, présentant tous deux une cirrhose pigmentaire, avec insuffisance cardiaque chez l'un, simple hypertrophie chez l'autre. Leur mère est morte à 31 ans des suites de couches ; leur père est décédé d'affection indéterminée ; ils ont une sœur de 33 ans bien portante.

L'observation est intéressante au point de vue clinique, hélas trop succincte du point de vue biologique, mais il ne faut pas oublier qu'elle date de 1944, période extrêmement troublée, à une époque où la cirrhose pigmentaire n'était pas encore parfaitement connue. On peut regretter en particulier l'absence de toute investigation dans le domaine du métabolisme glucidique et dans celui du... métabolisme du fer ! Malgré tout, le diagnostic ne semble pas faire de doute.

11 - **Observation de R.-D. Lawrence** (The Lancet 1949)

Dans un article paru en avril 1949, Lawrence expose le cas de trois familles dans lesquelles des frères étaient atteints d'hémochromatose. Le cas le plus intéressant concerne la troisième famille, dans laquelle deux jumeaux vrais présentent la même histoire clinique.

A l'âge de 28 ans, tous deux subissent une splénectomie pour ictère familial acholurique.

— Puis à l'âge de 34 ans, *l'un des jumeaux* contracte une « jaunisse » ; l'année suivante, on lui diagnostique une hépatite avec gros foie. A 36 ans, un diabète s'installe, qui répond bien à l'insuline ; mais neuf mois plus tard, après un accès de vomissements et cessation de l'insuline, le malade

succombe de coma diabétique (sa glycémie étant montée à 12,80 g %). L'autopsie révèle l'hémochromatose.

— *L'autre jumeau*, à 36 ans, se révèle porteur d'un gros foie (débordant de quatre travers de doigt le rebord costal). Adressé à l'auteur pour petite glycosurie et test de tolérance au glucose perturbé ($T = 1,73$; $1/2$ h. = 2,19 ; 1 h. = 1,98 ; 2 h. = 1,92 ; 3 h. = 1,34), celui-ci lui trouve une pigmentation typique de la peau, une hépatomégalie confirmée à quatre travers de doigt et une impuissance notable. Le diagnostic d'hémochromatose avec diabète précoce est posé immédiatement. Le malade décède six mois après d'hématémèses répétées en relation avec un gros ulcère gastrique. La vérification post-mortem révèle la présence d'hemosiderine dans tous les organes, mais « une absence inhabituelle d'hémofugine », ce qui fait dire à l'auteur qu'il s'agit « d'une affection comparable à l'hémochromatose, mais peut-être un peu différente ». Malgré tout, Lawrence pense voir dans cette observation double le témoignage d'un « facteur génétique » à l'origine de l'hémochromatose typique.

Il faut noter que le père décédait à 74 ans d'obstruction prostatique avec un diabète sévère et un gros foie, mais sans splénomégalie et sans pigmentation pouvant évoquer l'hémochromatose classique (pas d'autopsie). Les trois frères des jumeaux semblaient normaux.

Cette deuxième observation est également très intéressante, plus encore que la première, car le diagnostic fut vérifié à l'autopsie pour l'un des deux jumeaux et que Lawrence, déjà à cette époque, évoquait la théorie génétique.

III - Observation de K. Löhner et H. Reinwein (1952)

Ces deux auteurs présentent en 1952, dans un article assez long, un cas de cirrhose pigmentaire chez deux jumeaux très probablement univitellins.

— *Le premier*, Peter J..., âgé de 57 ans, mesurant 1,71 m. pour 70 kg, se révèle atteint de cirrhose pigmentaire : une hépatomégalie indiscutable, une mélanodermie, des œdèmes, une dépilation axillo-pubienne et un fer sérique à 185 μ per-

mettent le diagnostic, lequel est d'ailleurs confirmé par une biopsie cutanée, effectuée un an et demi plus tard (la ponction-biopsie du foie fut refusée).

— *Son frère jumeau*, Johannès J... (53,7 kg), souffre en 1928 de troubles hépato-vésiculaires, puis en 1938-39 de troubles cardiaques ; en 1949, un affaiblissement corporel croissant s'installe, bientôt aggravé par l'apparition d'une ascite et d'une hémorragie intestinale. Le diabète, décelé d'emblée, est traité par des doses plus importantes d'insuline, qui font disparaître la glycosurie ; ce traitement n'empêche d'ailleurs pas la mort par coma hépatique en mai 1950. Il n'y a pas eu d'autopsie, donc pas de preuve certaine du diagnostic, mais une quasi certitude vu les symptômes observés.

Ces deux cas observés séparément, amènent les auteurs à faire quelques commentaires, que nous résumons ici. Ils considèrent que cirrhose et diabète sont, en gros, apparus simultanément chez l'un comme chez l'autre. Le diagnostic de cirrhose pigmentaire peut être posé sans réserve chez les deux malades, probablement univitellins. Löhr et Reinwein notent cependant chez leur malade (Peter J...) une sorte de résistance à l'insuline alors que son frère jumeau semble avoir été normalement sensible à ce produit : ils n'en rejoignent pas pour autant la thèse de certains auteurs (Allan et Costam, Boulín, Engel, John, Miller et Heinmarch, Werner) selon laquelle le diabète des hémochromatoses serait relativement résistant à l'insuline ; au contraire, certains diabètes bronzés sont étonnamment sensibles à cette hormone. L'alcool, sans jouer un rôle déterminant, peut cependant influencer la progression du mal.

Löhr et Reinwein abordent ensuite le problème de « l'hérédité » dans la genèse de la cirrhose pigmentaire. Ils citent les travaux de divers auteurs (Frisch, Wegener, Eppinger, Sheldon), les observations de plusieurs cliniciens (*Laferre*, *Lawrence*, W. F. Rogers), les théories de certains médecins (Sheldon, Schwietzer, Eppinger, Gutzeit et Lehmann), etc... De leur exposé émergent plusieurs points importants pour l'époque : étude de cas semblables dans une même famille, ébauches d'enquête familiale,

naissance timide de la conception génétique de l'hémochromatose (erreur congénitale du métabolisme du fer), premières explications variées et complexes du mécanisme de la maladie, puis vues plus osées sur la théorie de l'hérédité (avec le cas des jumeaux observés par Laferre et ses collaborateurs, avec l'observation de Lawrence). Ils concluent en admettant la possibilité vraisemblable de facteurs héréditaires dans la genèse de l'hémochromatose, facteurs sur lesquels ils ne peuvent cependant pas encore donner de renseignements précis.

IV - Observation de J.-C. Houston et K.-J. Zilkha (1955)

Ces auteurs présentant le cas de trois malades : une femme et ses deux fils jumeaux, atteints tous trois de la maladie, et les données concernant les 14 membres de la famille.

— *Le premier jumeau* est un homme de 34 ans, admis à l'hôpital pour affection dentaire ; depuis le début de sa captivité en Allemagne, il présente un état de faiblesse assez important, associé à une pigmentation brune de la peau. Une hépatomégalie est notée en 1950, une maladie d'Addison diagnostiquée en 1952 (sans que le traitement apporte une amélioration sensible). L'interrogatoire révèle une impuissance déjà ancienne et un besoin bien moindre de se raser.

L'examen clinique montre un sujet amorphe, présentant une pigmentation grisâtre de la peau (généralisée mais plus évidente sur le visage, les avant-bras et les mains), un foie dur et hypertrophié, des poils axillaires et pubiens peu abondants, des testicules petits.

Les examens biologiques donnent un fer sérique à 244 γ , un coefficient de saturation de la sidérophilline à 100 %. La ponction-biopsie du foie montre des cellules hépatiques imprégnées d'un pigment ferreux, les gonadotrophines urinaires étant inférieures à 6 unités souris/ 24 h. et l'E C G indiquant un bas voltage de toutes les dérivations (avec aplatissement de T 2 et T 3). Le test de tolérance au glucose est normal, les tests hépatiques ne sont pas perturbés, les urines sont normales

— *Le deuxième jumeau* ne présente comme symptôme qu'une impuissance partielle. A l'examen, il se montre pigmenté comme son frère, avec un gros foie dur palpable jusqu'à l'ombilic, des testicules atrophiés, des poils axillaires et pubiens clairsemés. Les recherches biologiques établissent un fer sérique à 244 γ , un coefficient de saturation à 100 %, des gonadotrophines urinaires inférieures à 6 unités souris/24 h., des 17 cétos stéroïdes urinaires abaissées à 3-4 mg/24 h. La biopsie testiculaire montre une absence presque totale de spermatogénèse et des dépôts légers d'hémossiderine. Il n'y a pas de glycosurie.

— *La mère* de ces jumeaux, âgée de 60 ans, ne présente aucun symptôme mais l'examen systématique révèle une pigmentation identique à celle de ses fils. Son fer sérique est à 250 γ et le coefficient de saturation à 100 %, mais il n'y a pas de glycosurie. Le traitement entrepris (saignées, testostérone) amène d'excellents résultats chez les deux frères, à nouveau capables de travailler normalement et retrouvant un potentiel sexuel normal. L'enquête chez les autres membres ne permet aucune découverte, si ce n'est deux frères et un cousin des jumeaux ayant un fer sérique supérieur à la normale ; chez ces trois hommes cependant, le coefficient de saturation de la sidérophilline est normal.

Cette observation amène les auteurs à faire quelques commentaires. Ils considèrent comme erroné le diagnostic de maladie d'Addison établi chez le premier jumeau ; ils affirment l'hémochromatose, diagnostic qui est confirmé par le taux du fer sérique et la ponction-biopsie hépatique, et relèvent chez ce malade des signes évidents de dysfonctionnement pituitaire. Chez le second jumeau, même tableau clinique, mêmes données biologiques, même diagnostic. Pour la mère, on sait que les symptômes apparaissent beaucoup plus rarement chez les femmes et à un âge plus avancé : d'où la symptomatologie assez fruste de cette malade. Les auteurs concluent en s'interrogeant sur la signification du taux de fer sérique élevé chez trois autres membres de la famille : il est possible, disent-ils cependant, que « ces cas représentent un stade plus précoce d'un même processus pathologique ».

*
* *

Cette dernière étude clôt la série des observations de cirrhose pigmentaire relevées chez des jumeaux vrais. Nous les avons rapportées le mieux possible, respectant le texte original de chaque auteur, cherchant toujours à résumer sa pensée profonde, de façon à montrer l'évolution progressive des conceptions et la possibilité de plus en plus envisagée d'une cause génétique. Ces quatre observations, dont la première, rappelons-le, date de 1944, constituent autant de faits extrêmement intéressants : tous les auteurs évoquent la question génétique, l'effleurant parfois seulement, cherchant d'autres fois à l'approfondir, mais en parlant toujours.

Tous ces cas s'ajoutent à notre observation, elle toute récente, pour plaider la cause de la théorie génétique : « l'hémochromatose, trouble génétique du métabolisme du fer ». Théorie défendue de façon indiscutable par le cas de ces jumeaux vrais, atteints de la même maladie.

Comme d'autres auteurs cependant, nous avons voulu chercher d'autres arguments ; nous avons recherché, parmi les ascendants, les descendants ou les collatéraux des malades vus dans le service (et atteints de cirrhose pigmentaire), s'il n'existait pas de cas de cirrhose pigmentaire, même à l'état fruste. Cette idée a été le point de départ d'une enquête familiale. Qu'on n'en attende pas de révélations exceptionnelles ; elle s'est heurtée à de grosses difficultés, sur lesquelles nous reviendrons ; elle n'en présente pas moins un gros intérêt.

CONCEPTION ACTUELLE DE L'HEMOCHROMATOSE A PROPOS D'UNE ENQUETE FAMILIALE PORTANT SUR TREIZE CAS

Si l'on considère la cirrhose pigmentaire comme une maladie génétique, on devine facilement l'intérêt d'une enquête portant sur les ascendants, collatéraux et descendants des malades atteints de cette affection. Une telle enquête, envisagée sur le plan clinique et surtout sur le plan biologique, devrait permettre de dépister la cirrhose pigmentaire chez des sujets encore pratiquement indemnes. Nous avons réalisé une telle enquête familiale. Elle ne fut pas toujours très fructueuse. Elle n'a d'ailleurs pas la prétention de constituer un fait original car d'autres auteurs en ont réalisé de semblables.

I - Auteurs ayant consacré des études à ce sujet

Divers articles ont paru dans la littérature médicale concernant ce sujet. Ils ne sont pas d'égale valeur, mais tous concourent à établir une explication valable de la cirrhose pigmentaire. Nous rappelons ces travaux dans leur ordre de parution, ainsi que les résultats qu'ils ont apportés.

— Dès 1952, R. Debré, G. Schappra, J.-C. Dreyfus et F. Schappra abordent le problème des troubles biologiques chez les descendants de sujets atteints de cirrhose bronzée. Ils étudient de façon systématique le métabolisme

du fer chez treize familles (1) comportant 28 descendants (2). L'examen clinique a toujours été négatif sauf chez un enfant de six ans porteur d'un gros foie. Les investigations biologiques ont donné des résultats intéressants :

• *Sidérémie* : Sur les treize familles examinées, quatre familles avaient des enfants hypersidérémiques ; parmi les 28 sujets examinés, 7 avaient un fer sérique supérieur aux limites de la normale (5 garçons sur 13, 2 filles sur 15).

Les auteurs concluent à une hypersidérémie dans 25 % des cas chez les enfants d'hémochromatosis (proportion supérieure à celle des sujets pris au hasard).

• *Coefficient de saturation (in-vitro)* : Chez les descendants de malades, sur les 9 familles et 15 cas examinés, dans trois familles on a pu relever quatre sujets dont le coefficient de saturation est supérieur aux chiffres normaux extrêmes (donc, dans 27 % des cas, la capacité latente de fixation du fer est diminuée).

• *Hypersidérémie provoquée* : Les résultats sont comparables à l'épreuve précédente. Le rapport de l'hypersidérémie maximum au fer sérique initial est élevé dans deux cas pour huit sujets examinés. En somme, dans neuf cas au moins, l'enquête décèle, soit une élévation du fer sérique, soit une élévation du coefficient de saturation de la sidérophiline, soit l'association de ces deux symptômes. Cette proportion d'anomalie est largement supérieure à celle que l'on pourrait rencontrer dans un groupe de sujets apparemment normaux pris au hasard. Cette sémiologie biologique peut apparaître très tôt puisqu'elle a été reconnue chez des enfants de 5-6 ans. Elle témoigne, concluent les auteurs, « du caractère héréditaire d'une

(1) Le père atteint dans 8 cas, la mère dans 4 cas, le grand-père maternel dans 1 cas.

(2) 14 descendants de 5 à 10 ans ; 5 de 10 à 15 ans ; 5 de 15 à 20 ans ; 4 de 20 à 37 ans .

tare métabolique », sans que l'on puisse prévoir « si elle annonce une évolution ultérieure vers une maladie confirmée ou si elle restera latente ».

— En 1953, R. Boulin et J. Bamberger, après avoir présenté divers exemples d'enquêtes familiales réalisées par plusieurs auteurs, étudient la pathologie de quatre générations d'une même famille (soit 31 sujets). Ils arrivent à conclure que sur les 16 sujets descendants de malades atteints d'hémochromatose qu'ils ont étudiés, 12 ont un taux de fer sérique « élevé » (c'est-à-dire supérieur aux limites de la normale, soit $> 200 \gamma$) ou « normal fort » (c'est-à-dire supérieur au chiffre moyen, sans dépasser les limites extrêmes physiologiques, soit égal à $140 - 200 \gamma$).

Les auteurs s'interrogent ensuite sur la valeur des symptômes isolés qui apparaissent chez des sujets appartenant à des familles comportant un ou plusieurs cas de cirrhose pigmentaire (pigmentation ou gros foie ou diabète). Ils constatent que dans leur observation portant sur quatre générations, 4 sujets étaient atteints d'hémochromatose; que dans leur descendance, 4 sujets étaient pigmentés et 12 avaient un fer sérique un peu fort; mais qu'aucun de ces descendants n'était atteint de diabète bronzé (« ils sont, il est vrai, beaucoup trop jeunes pour présenter le tableau complet de la maladie, dont tous les symptômes ne sont ordinairement constitués qu'après 40 ans »). La mère des quatre sujets atteints d'hémochromatose était diabétique et pigmentée. Les auteurs concluent en regrettant l'absence de preuves formelles qui permettraient d'affirmer l'hémochromatose chez les ascendants de sujets atteints de cirrhose pigmentaire, faits qui pourraient plaider en faveur de la théorie héréditaire; mais « la raison se refuse, disent-ils, à admettre qu'il s'agisse de simples coïncidences ». Eux aussi insistent sur l'intérêt des enquêtes au point de vue métabolisme du fer sur les ascendants et descendants des malades.

— En 1954, J. Pirart et P. Gatez étudient dans la Presse Médicale une évolution séméiologique très intéres-

sante des divers stades possibles de la maladie. Ils présentent trois cas « pré-cliniques », un cas « subclinique » et quatorze cas cliniques.

• *Relation de trois cas précliniques.*

1. - *Fernand Le...*, 65 ans.

Son frère, âgé de 73 ans, est un hémochromatosique prouvé. Lui-même se révèle cliniquement sain (en dehors d'une discrète pigmentation sale du dos des mains). Biologiquement, son métabolisme du fer est très perturbé : hypersidérémie provoquée (à blanc : 306γ ; 5' après injection : 300γ) ; saturation de la sidérophiline à 100 % ; ponction-biopsie positive : surcharge pigmentaire sans trace de cirrhose.

2. - *Emmanuel Sa...*, 52 ans.

Ses deux frères (62 ans et 46 ans) sont des hémochromatosiques prouvés. Lui-même est normal mais légèrement hasané. Pas de perturbation dans les métabolismes glucidiques mais le métabolisme du fer est touché (test d'hypersidérémie provoquée : 120γ / 115γ ; C. S. = 100 %) et la ponction-biopsie positive (surcharge pigmentaire modérée sans cirrhose mais avec légère stéatose).

3. - *Rosa Sa...*, 48 ans.

Sœur du précédent. Sans enfant. Cliniquement normale. Le métabolisme du fer est très troublé (hypersidérémie provoquée $320/325 \gamma$; C. S. = 100 %). La ponction-biopsie confirme la surcharge pigmentaire sans cirrhose. Cette malade a toujours été réglée normalement et présente même quelques métrorragies en relation avec un polype cervical depuis trois-quatre mois.

Dans les trois cas, les auteurs notent donc une surcharge ferrique sans altération du parenchyme et du mésenchyme hépatiques, correspondant au stade le plus précoce de la maladie. Ces trois cas semblent les premiers « dépistés à un stade d'évolution précédant la fibrose hépatique et les signes cliniques de la maladie ».

Et pour Pirart et Gatez, l'existence de ces cas frustes évoque la possibilité de formes de transition insensibles entre la « simple hypersidérémie et l'hémochromatose constituée », optique qui reste extrêmement valable.

• *Relation d'un cas subclinique :*

Cette femme, mère de deux enfants, castrée à 26 ans, présente un teint légèrement basané et une dépilation marquée. La sidérophiline est à saturation totale, la biopsie hépatique révèle une forte hémosidérose sans cirrhose.

Sa mère était atteinte de cirrhose pigmentaire (Δ g d'autopsie). Son oncle maternel présentait des signes frustes de cette affection (mélanodermie, hypogénitalisme régressif, hémosidérine en excès dans la moelle sternale).

Ce cas constitue véritablement le cas transition entre le stade pré-clinique et l'hémochromatose classique. On retrouve les anomalies du fer sérique et la thésaurisation comme dans les cas précédents, mais déjà la symptomatologie clinique apparaît, larvée mais indiscutable (amaigrissement, peau basanée depuis deux ans, pilosité raréfiée, sans gros foie ni troubles cardiaques). C'est l'hémochromatose débutante, au stade précirrhotique.

• *Quatorze cas de cirrhoses pigmentaires cliniques traitées par les saignées :*

Ici les auteurs insistent sur l'intérêt des saignées (qui mobilisent le fer pour les besoins de l'hématopoïèse) et sur la valeur d'un traitement précoce de la maladie à sa phase subclinique et surtout pré-clinique (cas familiaux). Nous reviendrons personnellement sur ce sujet.

— *En mars 1958*, M. Conte, J. Ristelhueber, J. Malvezin et C. Julien, après avoir rappelé les travaux de Boulin et Bamberger, ainsi que ceux de Pirart, présentent l'observation d'un frère et d'une sœur atteints d'hémochromatose complète, avec enquête portant sur les collatéraux de ces malades (les ascendants sont décédés et le seul descendant n'a pu être examiné). Parmi leurs trois frères et sœurs vivants, un est peut-être atteint (gros foie, pigmentation cutanée) ; quatre frères sont morts jeunes ; « à noter l'infécondité de quatre membres sur cinq de la fratrie (adultes et mariés) ».

Les auteurs présentent aussi une enquête portant sur la famille d'une hémochromatosique. Elle décèle la mala-

die chez le fils d'une sœur de la malade (ou la biopsie s'avère positive) et confirme la thèse considérant l'hémochromatose comme « une maladie dominante à manifestations cliniques souvent incomplètes » (Debré, Lamy et collaborateurs).

— *En mai 1958, M. Lamy et J. Frézal* font paraître dans la littérature médicale un article capital où ils relatent une enquête biologique ayant porté sur 67 descendants de 69 malades, comparés à un lot de 38 témoins et à un groupe de 40 malades. Leurs conclusions se résument à quelques faits précis :

- La sidérémie moyenne et le coefficient de saturation de la sidérophiline sont les mêmes chez les fils âgés de moins de 15 ans et chez les filles de tous âges.

- En revanche, ces moyennes sont nettement plus élevées chez les quarante fils de plus de 15 ans que nous avons étudiés. Chez ces derniers, elles sont « exactement intermédiaires à celles des témoins et des malades ».

L'analyse statistique de ces données a montré que la catégorie des fils de plus de 15 ans comporte deux groupes égaux, l'un de sujets normaux, l'autre de sujets ayant un trouble marqué du métabolisme du fer.

« Cette proportion d'un sujet sur deux est exactement celle que l'on attendait dans l'hypothèse d'une hérédité dominante à manifestation régulière »...

Nous reviendrons sur l'article de Lamy et Frézal : il permet des conclusions extrêmement séduisantes puisqu'elles expliquent la cirrhose pigmentaire de l'homme âgé comme celle de l'homme jeune. Leur article semble véritablement détenir la clé du problème génétique.

— *En Octobre 1958, F. Darnis* reprend toutes ces idées, en fait une synthèse et confirme la théorie de Lamy et Frézal ; il conclut à l'existence de deux types cliniques de la maladie : la cirrhose pigmentaire des sujets de la cinquantaine, la plus classique, et la cirrhose pigmentaire des jeunes, dont la nature congénitale s'impose presque

sur le seul plan clinique. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette discrimination séméiologique.

— *En Février 1959*, M. Conte, J. Ristellhueber et collaborateurs reprennent les divers aspects de la question génétique et présentent un type d'enquête familiale portant sur plusieurs dizaines de sujets. Leur enquête leur a permis la découverte de trois cas intéressants : le frère d'une de leur malade était atteint d'hémochromatose complète ; la sœur d'une autre malade avait un métabolisme du fer très perturbé (mais une symptomatologie très fruste) ; le neveu d'une troisième malade avait un gros foie et un métabolisme ferrique troublé (la biopsie se révélant positive chez ce sujet). Les auteurs insistent d'ailleurs sur le faible rendement de telles enquêtes.

Nous n'avons pas la prétention d'avoir rassemblé ici tous les articles parus concernant l'aspect « héréditaire et familial » de la cirrhose pigmentaire. Nous avons présenté les plus importants et cherché à en résumer les faits principaux.

Tous concourent à donner de la cirrhose pigmentaire l'explication la plus logique qu'il soit : nous verrons comment, à l'heure actuelle, on peut concevoir cette maladie et quelle interprétation génétique on en peut donner. Mais auparavant, nous voudrions faire état de l'enquête familiale que nous avons tenté de réaliser.

II - Enquête personnelle

— Notre enquête porte sur 13 cas de cirrhose pigmentaire parmi les 24 cas examinés dans le service de Monsieur Vachon ; 12 étaient décédés que nous avons éliminés d'emblée, sauf l'un d'entre eux (observation 13), cas extrêmement intéressant, chez qui une enquête assez complète a pu être réalisée avant l'issue fatale.

Notre investigation a été clinique (mais cela a peu de valeur sauf quand un symptôme est bien net) et biologique chaque fois que cela a été possible. Notre vœu aurait

été d'établir des bilans biologiques chez les collatéraux et descendants de ces malades. Ce fut assez rarement réalisable. Les difficultés rencontrées ont été grandes. Nous y reviendrons plus loin. Contentons-nous pour l'instant de rapporter nos résultats.

OBSERV. 1. - N° 3.226 : Fer... Valentin, 61 ans, plombier-zingueur (février 1955).

— Signes cliniques : gros foie dur non douloureux, pigmentation cutanée brune.

— Signes biologiques : courbe d'hyperglycémie peu perturbée ; fer sérique à 275 γ et 230 γ à deux examens successifs. Biopsie +.

— *Enquête* : père décédé à 42 ans ; mère décédée au même âge (abcès hépatique). *Ni frère, ni sœur.*

Pas d'enfant (malgré une femme en bonne santé).

OBSERV. 2. - N° 3.739 : Bon... René, 32 ans, gérant de commerce (septembre 1955).

— Signes cliniques : foie à deux travers de doigt ; glycosurie importante (90 g/j) ; teint jaunâtre ; asthénie sexuelle.

— Signes biologiques : glycémie à 3-4 ‰ ; glycosurie à > 100 g/j ; fer sérique 250 γ ; biopsie +.

— *Enquête* : ne s'est pas présenté à la convocation. Une mère en bonne santé, un père décédé à 65 ans (?), un frère et deux sœurs en bonne santé.

Marié sans enfant.

Pas d'enquête biologique.

OBSERV. 3. - N° 5.000 : Ley... Alphonse, 48 ans. Employé S. N. C. F. (mars 1957).

— Signes cliniques : douleurs lombaires et syndrome diarrhéique ; mélanodermie, hépatomégalie douloureuse à trois travers de doigt ; splénomégalie.

— Signes biologiques : fer sérique à 280 γ . Biopsie +.

— *Enquête* : ne s'est pas présenté à la consultation. Refuse l'hospitalisation six mois plus tard. Mère et père décédés à 62 et 72 ans. Deux frères et sept sœurs en bonne santé ; marié, deux enfants.

OBSERV. 4. - N° 7.707 : Vi... Marius, 61 ans, maçon (mai 1959).

— Signes cliniques : éthylique, très pigmenté, gros foie à trois travers, asthénie.

— Signes biologiques : fer sérique à 320 γ ; biopsie + ; pas de troubles glucidiques ni endocriniens.

— *Enquête* : père et mère décédés à 53 et 74 ans, sans rien de particulier. Cinq sœurs en bonne santé, un frère tué accidentellement. Célibataire. Pas d'enquête biologique.

OBSERV. 5. - N° 7.858 : Lac... Jean, 69 ans, chauffeur de chaudière (juin 1959).

— Signes cliniques : hospitalisé pour diabète sévère ; pigmentation grisâtre. Gros foie dur à quatre travers, discrète splénomégalie.

— Signes biologiques : fer sérique à 230 γ . C S : 100 % ; I B C : 230 γ .

— *Enquête* : ne s'est pas présenté à la convocation (père et mère décédés, frère tué à la guerre).

OBSERV. 6. - N° 7.370 : Sal... Jean. 43 ans. Ouvrier de la métallurgie (1959-60).

— Signes cliniques : hépatomégalie douloureuse ; visage et avant-bras grisâtres.

— Signes biologiques : hyperglycémie provoquée perturbée ; fer sérique à 162 γ et 260 γ à deux examens ; I B C : 305 γ ; C S : 85 %. Biopsie +.

— *Enquête* : père et mère en bonne santé (75 et 72 ans). Frère dyspeptique (50 ans). Deux sœurs en bonne santé (47 et 35 ans).

Marié sans enfant. Pas d'enquête biologique.

OBSERV. 7. - N° 4.928 : Val... André, 29 ans, emballleur (février 1957).

— Signes cliniques : gros foie dur, lisse, douloureux (un travers de main), amaigrissement ; asthénie, et *impuissance sexuelle* (sans atrophie testiculaire). Mélanodermie discrète.

— Signes biologiques : fer sérique à 247 γ ; P B. + ; hyperglycémie provoquée type paradiabétique.

— *Enquête* : père 65 ans en bonne santé, *pigmenté* (refuse la convocation). Mère décédée à 50 ans (hémorragie cérébrale).

Sœur en bonne santé. Célibataire.

OBSERV. 8. - N° 8.870 : Chev... René, 54 ans. Mécanicien S. N. C. F. (mars 1960).

— Signes cliniques : Pigmentation ardoisée depuis deux-

trois ans (extrémités distales) ; gros foie à deux travers ; splénomégalie.

— Signes biologiques : fer sérique à 260 γ ; IBC : 275 γ ; C S : 96 %. Diabète. Biopsie non pratiquée vu l'état hépatique (taux de prothrombine à 53-59 %).

Enquête : réduite à l'observation initiale. Rien de notable.
Marié sans enfant. Pas d'enquête biologique.

OBSERV. 9. - N° 8.264 : Vac... Auguste, 51 ans, employé S. N. C. F. (octobre 1959).

— Signes cliniques : peau grisâtre, cyanotique ; gros foie dur et lisse ; glycosurie.

— Signes biologiques : fer sérique à 250 γ ; IBC : 250 γ ; C S : 100 % ; glycémie : 1,26 ‰ ; glycosurie : 5 g/24 h. Biopsie +.

— *Enquête* : père décédé à 67 ans, *bronzé* (peut-être pigmentation raciale car Italien).

Mère décédée à 67 ans : rien à noter.

Deux frères bronzés (l'un tué en 1944 à 46 ans, l'autre décédé il y a trois ans).

Trois sœurs dont l'une est un peu pigmentée.

trois enfants :

— une fille de 21 ans, bronzée : rien à signaler par ailleurs.

→ une fille de 19 ans, mat (Mlle Ca... Paule), cliniquement saine, mais fer sérique 200 γ ; IBC : 275 γ ; C S : 73 %.

— Un fils : 13 ans.

OBSERV. 10. - N° 8.419 : Bans... Eugène, 50 ans. Ouvrier spécialisé (décembre 1959).

— Signes cliniques : pigmentation cutanée et gros foie depuis 20 ans. Asthénie importante. Gros cœur. ECG perturbé : bloc de branche G. Pas d'impuissance.

— Signes biologiques : fer sérique à 290 γ ; IBC : 380 γ ; C S 75 % ; glycémie : 1,90 ‰. Biopsie +.

— *Enquête* : père et mère décédés à 74 et 82 ans (rien à signaler). Un frère décédé à 63 ans de tumeur du foie (était *bronzé*).

Une sœur jumelle : *bronzée*, décédée d'hypertension artérielle à 64 ans.

Cinq frères et sœurs non pigmentés.

Pas d'enquête biologique.

OBSERV. 11. - N° 6.922 : Gag... Auguste, 38 ans. Gardien de la Paix (1958-60).

— Signes cliniques : troubles digestifs et amaigrisse-

ment. Mélanodermie marquée (front, mains). Gros foie dur à cinq travers de doigt, douloureux. Pas d'impuissance. Pas de signes cardiaques.

— Signes biologiques : hyperglycémie provoquée perturbée : 2,91 à 3 h. Fer sérique : 240 γ ; IBC : 290 γ ; CS : 89 %. Biopsie +.

— *Enquête* : père décédé à 69 ans d'insuffisance cardiaque.

Mère décédée à 77 ans du « cœur ».

Une sœur (de 22 ans son aînée), décédée à 61 ans, « hépatique » et obèse.

Un frère (de 16 ans son aîné) décédé à 46 ans de tuberculose pulmonaire et de *cirrhose* du foie (*bronzé*).

→ Un frère de 48 ans, G... Marcel, non éthylique, non pigmenté, au gros foie « fragile » : fer sérique 90 γ ; IBC : 270 γ ; CS : 33 %.

→ Une fille : G... Danielle, 16 ans, dont l'examen clinique est négatif : fer sérique 100 γ ; IBC : 230 γ ; CS : 43 % ; hyperglycémie provoquée normale.

OBSERV. 12 - N° 5.332 : Rol... Pantaléon, 52 ans. Monteur électricien (juin 1957).

— Signes cliniques : éthylique. Hépatomégalie modérée, douloureuse, mélanodermie discrète. Troubles de la pilosité (cheveux secs et cassants, régression de la pilosité faciale). Impuissance depuis un an. Pas de diabète ni de paradiabète.

— Signes biologiques : fer sérique à 340 γ . Biopsie +.

— *Enquête* : mère de 82 ans en bonne santé. Père décédé à 57 ans (*un peu bronzé*).

Un frère mort à 21 ans (foie ? bronches ?), un frère de 51 ans en bonne santé.

Un frère de 46 ans (*un peu bronzé* ; foie fragile).

Un frère de 42 ans (*pigmenté*, éthylique, soigné pour le foie).

Marié *sans enfant*. Pas d'enquête biologique.

OBSERV. 13. - N° 6.103 : Pen... Jean, 29 ans. Menuisier (mars 1958).

— Signes cliniques : hospitalisé pour crampes épigastriques (sans périodicité typique) et asthénie.

Présente une pigmentation grisâtre de la face et des doigts, une hépatomégalie lisse et indolore à trois travers de doigt, une discrète splénomégalie. Atrophie testiculaire, hypopilosité axillaire. Décédé quelques semaines plus tard dans

un tableau associant cirrhose et myocardite (dyspnée, rythme cardiaque évoquant le galop, cœur hypertrophié en radioscopie et sur l'E. C. G.). Δ g : C. P. avec asystolie de myocardite pigmentaire.

— Signes biologiques : fer sérique à 228 γ ; IBC à 308 γ ; CS : 74 %. Ponction-biopsie +.

Courbe d'hyperglycémie provoquée normale (T : 1,05 ; 1 h. : 1,16 ; 2 h. : 1,20 ; 3 h. : 1,27 ; 4 h. : 1).

— *Enquête* : père en bonne santé ; mère décédée à 50 ans d'endocardite rhumatismale. Ont eu quatre enfant : deux sœurs et un frère, plus notre malade.

→ L'aînée : Mme Bo..., 32 ans. 3 enfants.

— Pigmentation normale. Foie et rate non perçus. Pas de troubles hépatiques.

— Fer sérique : 132 γ ; CS : 65 % ; IBC : 202 γ .

→ Mlle Pen... D. 25 ans.

— Pigmentation normale. Foie et rate normaux. Petite « insuffisance hépatique ».

— Fer sérique : 200 γ ; CS : 90 % ; IBC : 200 γ .

→ M. Pen... 27 ans.

— Aspect normal bien que maigre et fragile. Développement génital normal. Foie et rate non perçus.

— Fer sérique : 192 γ ; CS : 73 % ; IBC : 264 γ .

Notre malade était marié, *sans enfant*.

— Quelques commentaires s'imposent au terme de cette enquête. Pour chaque cas présenté, nous avons voulu résumer brièvement la séméiologie clinique et biologique, de façon à bien montrer qu'il s'agissait de cirrhoses pigmentaires authentiques. Nos investigations dans le domaine familial ne furent pas toujours très fructueuses et l'enquête biologique que nous aurions aimé faire n'a pu être réalisée que dans quelques cas*. Au total, elle a été réalisée dans quatre familles (observations 9, 11 et 13, auxquelles nous ajoutons l'observation des deux jumeaux), ce qui porte à 10 le nombre de sujets biologiquement examinés (5 descendants et 5 collatéraux). Sur ces dix études biologiques, nous obtenons quatre résultats indis-

* Sur les 13 sujets étudiés dans ce lot, 6 étaient mariés sans enfant et 2 célibataires, ce qui réduit à 6 le nombre de descendants susceptibles d'être examinés ; l'enquête biologique a été réalisée dans 3 familles, 4 en incorporant le cas de nos jumeaux.

cutablement positifs : un syndrome clinique et biologique chez le frère de notre jumeau, et, chose importante, *un syndrome biologique purement latent chez trois autres sujets* (la fille d'un malade, le frère et la sœur d'un autre malade : respectivement observations 9 et 13). Si l'on élimine le cas du frère jumeau, cliniquement atteint (cf 1^{re} partie), nous trouvons donc trois syndromes biologiques latents (asymptomatiques) sur neuf sujets examinés.

Sur le seul vu de cette enquête, avec les quelques résultats évocateurs qu'elle apporte, on devine mieux maintenant l'intérêt de ce type d'étude pour le dépistage de la maladie, celle-ci restant latente très longtemps et pouvant même ne se traduire que sous sa seule forme biologique (l'enquête biologique a d'ailleurs toujours une plus grande valeur que l'étude clinique, celle-ci restant très aléatoire).

Les divers aspects rencontrés au cours de ces enquêtes (aussi bien dans les travaux réalisés par les auteurs dont nous avons rappelé les noms que dans notre modeste enquête personnelle) permettent de se faire une opinion assez précise sur la cirrhose pigmentaire : ils mettent en évidence deux types schématiques de la maladie et éclaireront le problème de son interprétation génétique.

III - Les deux types schématiques de la maladie

La cirrhose pigmentaire peut en effet prendre deux aspects essentiels : la cirrhose pigmentaire familiale clinique qui est exceptionnelle, et la cirrhose pigmentaire sous forme des seuls troubles biologiques, que nous avons rencontrée dans les différents types d'enquêtes familiales.

— *La cirrhose pigmentaire familiale clinique*, nous l'avons dit, constitue l'exception. Des observations de cirrheses pigmentaires typiques chez plusieurs éléments d'une même fratrie ont été décrites par différents auteurs, et nous les avons cités. Malgré tout, et bien que ces observations soient trop nombreuses pour penser qu'il puisse

s'agir d'une simple coïncidence, on ne peut dire que la cirrhose pigmentaire clinique familiale soit très fréquente. Remarquons toutefois la difficulté des enquêtes faites en ce sens (diagnostic souvent tardif, parents décédés, investigations insuffisantes). Nous mêmes, en dehors de nos deux cas jumeaux, n'avons relevé aucun cas d'atteinte de deux membres d'une même fratrie.

— *La cirrhose pigmentaire réduite aux seuls troubles biologiques*, en revanche, constitue probablement la forme la plus courante et la plus intéressante (sur le plan génétique) de la maladie. Cet aspect a permis la découverte d'anomalies du fer sérique dans les familles d'hémochromatosiques, constituant des formes purement latentes de la maladie, formes latentes qui souvent le resteront, ce qui, nous le verrons, doit limiter les efforts thérapeutiques chez ces sujets.

— *A ces deux aspects primordiaux* (la forme clinique exceptionnelle, la forme biologique pure), il faut ajouter les aspects de transition : le syndrome biologique étant susceptible d'évoluer vers une phase pré-clinique, puis vers une phase subclinique, enfin vers une phase de séméiologie plus riche (rappelons les travaux de J. Pirard et Mlle G. Carpent). Cette évolution peut d'ailleurs se faire vers une forme fruste monosymptomatique et tous les auteurs à ce sujet insistent sur un symptôme très souvent rencontré, l'impuissance sexuelle ou la stérilité (M. Conte, J. Ristelhueber et collaborateurs ont constaté dans leur étude l'infécondité de quatre membres sur cinq de la fratrie étudiée, sujets adultes et mariés).

D'une façon plus générale, Boulin estime à 40 % et Harvier à 70 % la proportion d'impuissants sexuels parmi les sujets examinés). Cette déficience sexuelle semble le résultat d'un hypopituitarisme par infiltration ferrique et sclérose de l'antéhypophyse... C'est dans le cadre de ce schéma que la théorie explicative de M. Lamy et J. Frézal acquiert toute sa valeur.

IV - Interprétation génétique de la cirrhose pigmentaire

Elle est donnée par l'excellent article de Lamy et Frézal, auquel nous avons déjà fait allusion, et concorde avec la thèse de R. Debré et G. Schapira. Elle est d'ailleurs confirmée par F. Darnis. L'hémochromatose est une maladie génétique, une « erreur congénitale du métabolisme du fer ». Sa forme habituelle s'observe chez des *sujets hétérozygotes* pour un gène (le gène « hypersidérémique ») dont l'action primaire est d'augmenter l'absorption intestinale du fer. Elle s'exprime alors par une élévation de la sidérémie et du coefficient de saturation de la sidérophiline. La manifestation de ce gène, c'est-à-dire l'hypersidérémie, ne devient apparente qu'après un temps plus ou moins long. Les signes cliniques apparaissent encore plus tardivement. La surcharge peut être modifiée par des facteurs surajoutés, physiologiques (menstruations), thérapeutiques (phlébotomies répétées) ou toxiques (l'alcoolisme, qui favorise la décompensation clinique sans déterminer à proprement parler la cirrhose pigmentaire).

Cette forme correspond au cas de « l'homme de la cinquantaine ». L'hémochromatose juvénile, en revanche, se voit chez des *sujets homozygotes* pour le gène hypersidérémique, « comme si la rapidité d'installation de la surcharge ferrique et son taux dépendaient du dosage génique, notion en rapport avec les données de la génétique physiologique ». En illustration de cette forme, Lamy et Frézal citent le cas d'un de leurs malades, jeune hémochromatosique, dont les deux parents étaient hypersidérémiques, donc hétérozygotes pour le gène ; ils rappellent aussi l'observation de Nussbaumer et collaborateurs, particulièrement démonstrative de ce mode héréditaire dans l'hémochromatose juvénile.

L'hémochromatose constitue bien une génopathie : sa forme habituelle s'observe chez les hétérozygotes, sa variété juvénile chez les homozygotes. Elles se transmet selon le mode dominant. Cette hypothèse, extrêmement séduisante, explique parfaitement les deux types cliniques

d'hémochromatose dont nous avons parlé : d'une part *l'hémochromatose des sujets de la cinquantaine*, longtemps tolérée (où la cirrhose et le diabète dominant le tableau, les signes endocriniens et cardiaques restant au second plan), d'autre part *l'hémochromatose des jeunes*, toujours sévère (où le syndrome endocrinien est très riche, les troubles cardiaques fréquents, la mélanodermie très ancienne et où la nature congénitale de la maladie semble d'emblée évidente).

Il reste maintenant à expliquer pourquoi l'on n'observe pas plus souvent l'atteinte de deux générations successives. D'après les seuls critères cliniques, l'hémochromatose est, en effet, rarement une maladie « familiale et héréditaire ». Il est assez rare de la rencontrer dans deux générations successives.

Ces discordances tiennent à plusieurs faits, que nous résumons ici :

— La maladie ne se révèle pas chez les mères hétérozygotes, où elle est compensée par les menstrues et les pertes sanguines dues aux accouchements ; même si l'affection est due à un gène dominant, les malades naîtront environ une fois sur deux de parents apparemment sains.

— Le diagnostic est souvent très tardif, si bien que les parents des malades sont habituellement décédés et les renseignements anamnestiques imprécis ou erronés ; ainsi se trouve majorée la proportion de parents apparemment sains.

— La fécondité des hémochromatosiques est diminuée, ce qui minimise le nombre des descendants.

— Le diagnostic clinique est porté sur la triade classique, mais bien des sujets meurent avant qu'elle ne soit réalisée. Des investigations cliniques et biologiques plus poussées (recherche de gros foie, fer sérique, coefficient de saturation et biopsie) doivent permettre un diagnostic plus précoce et mettre en évidence des cas d'hémochromatose dans deux générations successives. Finch (père et fils), Pirart (mère et fille) et di Mattéo ont d'ailleurs relaté

des cas d'atteinte de deux générations successives, et les études à ce sujet se poursuivent...

On devine une fois encore l'intérêt des enquêtes familiales dont nous avons donné un modeste exemple. Nous avons insisté sur l'intérêt de la recherche biologique, hélas trop peu souvent réalisable ; la banale étude clinique elle-même s'est souvent heurtée à de grosses difficultés. Nous pensons qu'il est utile d'en dire quelques mots maintenant.

V - Difficultés de l'enquête familiale

Ces difficultés sont nombreuses. Elles tiennent à plusieurs faits.

— Nous nous sommes d'abord heurtés au fait que, bien souvent, les ascendants de nos malades, chez lesquels nous aurions aimé retrouver les stigmates de la maladie (stigmates cliniques et biologiques) étaient décédés ; faire préciser leur pathologie par les descendants fut toujours délicat et souvent de peu d'utilité : peut-on, en effet, accorder beaucoup de crédit à des expressions aussi floues que « foie fragile », « cœur fatigué », « bronzé », pourtant fréquemment utilisées par nos malades ?...

— Notre enquête s'est aussi heurtée au manque de collaboration de nombreux sujets : refus de se présenter à un simple examen clinique, refus encore plus net de se prêter à des recherches biologiques nécessitant prises de sang et ponction-biopsie du foie. L'étude des collatéraux et descendants s'en est ainsi trouvée très compromise.

— Enfin il faut souligner l'absence assez fréquente de descendants, en rapport avec un symptôme dont nous avons déjà parlé, l'impuissance ou la stérilité des malades.

Telles sont les difficultés majeures rencontrées au cours de notre enquête. Elles ne lui enlèvent cependant aucune valeur, et le clinicien doit toujours insister pour décider ses clients et leurs proches à venir se faire exami-

ner (un examen clinique sérieux, des examens biologiques bien faits doivent pouvoir révéler la maladie).

Dépister la maladie à l'état fruste est excellent ; la dépister à l'état latent doit pouvoir aussi rendre de très grands services aux malades en « puissance ». D'aucuns y ont même vu un intérêt thérapeutique certain.

VI - Intérêt thérapeutique de l'enquête familiale

Il n'entre évidemment pas dans le cadre de cette thèse d'exposer le problème du traitement. Qu'il nous suffise de rappeler qu'il fait essentiellement appel au régime (suppression des boissons alcoolisées, réduction des hydrates de carbone et des aliments riches en fer), aux *saignées répétées* (qui entraînent une mobilisation du fer viscéral en vue de reconstituer l'hémoglobine) associées à un traitement symptomatique (traitement de substitution des troubles d'insuffisance endocrinienne, en particulier sexuelle), les chélateurs (B A L, calcitétracémat) n'ayant pas donné tous les résultats escomptés ; ce traitement est généralement très bien toléré ; il est satisfaisant pour l'état général, (reprise de poids, diminution de l'asthénie), parfois pour la mélanodermie (qu'il peut atténuer) et les troubles de la glycorégulation (ainsi que pour le taux de prothrombine, qui peut se relever) ; en revanche, il influence fort peu la surcharge ferrique et pratiquement pas la sclérose hépatique, (seules les douleurs de l'hypochondre droit sont souvent améliorées) ; il faut d'ailleurs signaler la part importante prise dans ce demi-succès, par la suppression de l'intoxication éthylique, parfois acceptée courageusement par les malades.

Cette thérapeutique a probablement gros intérêt à être appliquée précocement, sur les formes frustes, de sémiologie encore incomplète en particulier. Allant plus loin, de nombreux auteurs (parmi lesquels J. Pirart et P. Gatez ; M. Conte, J. Ristelhueber, M. Lamy et J. Frézal...) ont même préconisé un traitement préventif de la

maladie décelée à son stade biologique : ils proposent d'exercer une surveillance biologique sérieuse des descendants mâles d'hémochromatosiques et d'entreprendre les saignées répétées dès que la sidérémie s'élève au-delà des limites physiologiques, conseillant même à ces sujets de devenir donneurs de sang. En dehors du fait qu'il est difficile de faire accepter une telle thérapeutique à des sujets ayant toutes les apparences de la santé, nous pensons qu'il est tout de même un peu abusif d'imposer les phlébotomies répétées à des sujets chez qui la maladie peut très bien rester latente toute l'existence, limitée à quelques troubles du métabolisme du fer. C'est pourquoi nous n'envisageons pas les saignées à titre préventif de façon systématique.

De toutes façons, tous les auteurs sont aujourd'hui d'accord pour affirmer que dans une même fratrie plusieurs membres peuvent être atteints d'hémochromatose, et que dans la descendance des hémochromatosiques, un grand nombre de sujets peuvent présenter un trouble du métabolisme du fer se traduisant par un fer sérique élevé ou « normal fort ». Cela suffit pour justifier l'enquête familiale dont nous avons parlé.

CONCLUSIONS

1. — Il existe de rares observations de cirrhose pigmentaire familiale concernant des éléments de la même fratrie. Dans ce cadre s'inscrit le cas particulier des cirrhoses pigmentaires chez les jumeaux dont nous rapportons un exemple que nous rapprochons des autres observations publiées.

2. — Le problème de la pathogénie de l'hémochromatose ne peut être tranché par le caractère familial de la maladie, mais si l'on admet à son origine un trouble du métabolisme ferrique dont l'absorption intestinale excessive conduit à l'hypersidérémie, à la surcharge viscérale et à la sidérose hépatique cirrhogène, il est intéressant de rechercher si l'on peut observer dans les familles de malades, à côté des hémochromatoses déterminant des manifestations cliniques, des anomalies biologiques asymptomatiques.

3. — Une enquête familiale faite dans ce sens chez 13 malades ne nous a montré, en dehors de l'observation particulière de deux jumeaux, aucun cas de cirrhose pigmentaire familiale vraie.

4. — La recherche systématique d'un trouble du métabolisme ferrique décelé par une élévation du taux du fer sérique et du coefficient de saturation de la sidérophiline a pu être pratiquée chez les descendants et collatéraux de nos malades dans quatre cas d'hémochromatose, avec trois résultats positifs sur neuf sujets examinés : la fille d'un malade, le frère et la sœur d'un deuxième.

5. — La comparaison avec les enquêtes similaires réalisées par R. Debré, G. Schapyra et collaborateurs d'une part, M. Lamy et J. Frézal d'autre part, donne un pourcentage de troubles du métabolisme ferrique de 32 % dans la première statistique (9 sujets sur 28 examinés) et de 50 % dans la seconde.

6. — Les conditions génétiques admises actuellement expliquent à la fois la relative fréquence du syndrome biologique latent et la grande rareté des hémochromatoses familiales à manifestations cliniques.

Vu :

Le Doyen,

H. HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,

A. VACHON.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 8 Juin 1961

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- AZERAD (E.). — « Physiopathologie de l'hémochromatose ». *Arch. de Biol. Méd.*, 26-2-54, p. 25-31.
- BOULIN (R.) et BAMBERGER (J.). — « L'hémochromatose familiale ». *Sem. des Hôp. de Paris*. 20-10-53, p. 3153-62.
- CONTE (M.), RISTELHUEBER (J.), MALVEZIN (J.) et LECLERCQ (A.). — « Les hémochromatoses idiopathiques ». *Sem. des Hôp. de Paris*. 12-2-59, p. 465-71.
- CONTE (M.), RISTELHUEBER (J.), MALVEZIN (J.) et JULIEN (C.). — « Les hémochromatoses familiales et héréditaires ». *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*. 21-3-58, p. 267-69.
- DARNIS (F.). — « L'hémochromatose idiopathique familiale ». *Rev. du Prat.* 10-10-58. Tome 8, N° 26, p. 2985-3005.
- DEBRÉ (R.), SCHAPYRA (G.), DREYFUS (J.-C.) et SCHAPYRA (F.). — « Métabolisme du fer chez les descendants de malades atteints de cirrhose bronzée ». *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*. 1952. 18, p. 665.
- HOUSTON (J.-C.) et ZILKHA (K.-J.). — « Hémochromatosis in a family ». *Guy's Hospital Reports*. 1955. 104, p. 262-67.
- LAFFERRE, MAVIC, NUN et AUBRY. — « Cirrhose bronzée apparue au même âge (29 ans) chez deux jumeaux ». *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*. 25-2-44, p. 71.
- LAMY (M.) et FRÉZAL (J.). — « L'hémochromatose, maladie génétique ». *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*. 74, 2 mai 1958, p. 369-71.
- LAWRENCE (R.-D.). — « Hémochromatosis in 3 family and by a woman ». *The Lancet*. 30 avril 1949, p. 736.
- LEDERER (J.), CANIVEZ (R.) et PRINZIO (A.). — « Hormones sexuelles, métabolisme du fer et hémochromatose ». *Arch. de la Soc. Franç. de Biol. Méd.* Février 1954. *Sem des Hôp. de Paris*, p. 12-19.
- LÖHR (K.) et REINWEIN (H.). — « Apparition simultanée de cirrhose hépatique et de diabète sucré (hémochromatose) chez deux jumeaux univitellins ». *Deutsch Arch. für Klin. Méd.* 1952. 200, p. 53-66.
- PIRART (J.) et GATEZ (P.). — « Remarques sur l'hérédité de l'hémochromatose : à propos de trois cas d'hémochromatose sans cirrhose ». *Presse Médicale*. 9-10-54, p. 1366-67 - 62. N° 66.

VACHON (A.), LEHMANN (M.) et BESSET (C.). — « Cirrhose pigmentaire chez deux jumeaux univitellins ». *Arch. des Mal. de l'App. dig. et des Mal. de la nutrition*. 49. N° 6. Juin 1960, p. 839-41.

VACHON (A.), LEHMANN (M.) et DHERS (A.). — « Résultat du traitement de l'hémochromatose par les saignées répétées ». *Lyon Méd.* 23-3-58, p. 457-65.

PIRART (J.) et CARPENT (Mlle G.). — « Aspects dynamiques de l'hémochromatose ». *Acta gastro-enterologica Belgica*. Janvier 1955. Vol. XVIII. Fasc. I, p. 7-21.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Rappel clinique et physiopathologique	11
Cirrhose pigmentaire chez deux jumeaux	17
Rappel des quatre cas de cirrhose pigmentaire décrits dans la littérature médicale (chez des jumeaux) ...	21
Conception actuelle de l'hémochromatose à propos d'une enquête familiale portant sur treize cas	29
Conclusions	49
Bibliographie	51

